

Účel přehledu

Toll-like receptory (TLR) představují slibné nové cíle alergénové imunoterapie. Výsledky základního výzkumu naznačují, že agonisté TLR snižují Th2-odpověď a příznivě ovlivňují hyperreaktivitu dýchacích cest. Zároveň probíhají úvodní fáze klinického výzkumu k posouzení bezpečnosti a účinnosti agonistů TLR v alergénové imunoterapii u pacientů trpících alergickou rýmou a astmatem.

Nové poznatky

Klinické studie dosud zkoumaly dvě alergénové vakcíny obsahující agonisty TLR: Pollinex[®] Quattro a AIC. První vakcína obsahuje monofosforyl-lipid, agonistu TLR-4, a druhá motivy CpG aktivující kaskádu TLR-9. Předsezonní aplikace podkožních injekcí obou těchto alergénových vakcín byly bezpečné a účinné v kontrole nosních příznaků pacientů s alergickou rýmou. V současné době probíhá klinický vývoj CRX-675 (agonisty TLR-4), AZD8848 (agonisty TLR-7), VTX-1463 (agonisty TLR-8) a 1018 ISS a QbG10 (agonistů TLR-9) pro alergickou rýmu a astma.

Souhrn

Agonisté TLR představují příslib pro alergénovou imunoterapii u pacientů s alergickou rýmou a astmatem. Budoucí výzkum by měl být zaměřen také na využití těchto látek v imunoterapii potravinové alergie (např. alergie na arašidy).

Klíčová slova

adjuvantní prostředky, alergická rýma, alergie na potraviny, astma, receptory rozpoznávající patogenní vzory (PRR)

ÚVOD

Alergénová imunoterapie (AIT) je považována za jedinou imunomodulační léčbu namířenou proti základní příčině alergických onemocnění [1,2]. Klinická účinnost a bezpečnost alergénové léčby vybízela vědce, aby doporučovali její využití u alergické rýmy, alergické konjunktivitidy, astmatu a hmyzího bodnutí, ale zatím neexistuje konsenzus ohledně jejího použití u pacientů s potravinovou alergií nebo atopickou dermatitidou [2–4]. AIT dodává imunitnímu systému stoupající dávky alergenů, a tím navozuje imunoregulační odpověď a podporuje navození tolerance [5]. AIT není u alergických onemocnění jedinou léčebnou možností; vyžaduje však účinky šetřící kortikosteroidy, které trvají několik let po přerušení léčby [4]. Mimoto brání rozvoji nových senzibilizací u monosenzibilizovaných pacientů [6].

Od zavedení AIT bylo učiněno několik pokusů vyvinout bezpečné a účinné adjuvantní prostředky [1]. První schválený adjuvantní prostředek, široce používaný ve většině vakcín na celém světě, byl založen na solích hliníku. Tento adjuvantní prostředek je ale zastaralý a nesplňuje požadavky na ideální adjuvans pro nové subjednotkové vakcíny a alergénové vakcíny na bázi replikonu. Slibným směrem rozvoje v této oblasti bylo zavedení agonistů Toll-like receptorů (TLR) jako adjuvantních prostředků alergénových vakcín [7]. TLR rozpoznávají strukturně konzervované molekulární motivy mikrobiálních patogenů a vyvolávají příslušný obranný mechanismus [8]. Hlavní předností agonistů TLR v porovnání

s konvenčními adjuvantními prostředky je vyšší imunogenita a schopnost vyvolat tvorbu přiměřené dlouhotrvající adaptivní imunitní odpovědi při nižším výskytu nežádoucích účinků [7,9]. Další výhodou TLR oproti obvyklým látkám je jeho použitelnost pro alergénové vakcíny nových generací na bázi replikonů [10••]. Vývoj agonistů TLR a nanočástic jako adjuvantních prostředků alergénových vakcín představuje jeden z hlavních směrů pokroku v oblasti AIT [7,11].

Díky imunomodulačním vlastnostem TLR se také nabízí možnost využít je jako samostatná léčiva. Přípravky stimulující TLR-4 [12], TLR-7 [13], TLR-8 [14] a TLR-9 [15] již byly použity pro intranazální aplikaci; cesta k širokému využití takových přípravků v léčbě pacientů s alergickou rýmou

^a Students' Scientific Research Center, ^b Research Center for Immunodeficiencies, Pediatrics Center of Excellence, Children's Medical Center, ^c Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, a ^d Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Teherán, Írán

Adresa pro korespondenci: Nima Rezaei, MD, PhD, Children's Medical Center Hospital, Dr Qarib St, Keshavarz Blvd, Tehran 14194, Iran
E-mail: rezaei_nima@tums.ac.ir

Toll-like receptors as targets for allergen immunotherapy
Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015; 15:568–574
© 2015 Wolters Kluwer Health, Inc.

KLÍČOVÉ BODY

- Opakované podávání agonistů TLR jako alergenové imunoterapie (AIT) navozuje toleranci nejméně třemi hlavními mechanismy.
- Agonisté TLR jsou bezpeční, účinní a zvyšují imunogenitu vakcín (Pollinex® Quattro a AIC).
- Některé alergeny, jako např. roztoči domácího prachu, sdílejí konzervované strukturní rysy s agonisty TLR a díky tomu opakované podávání agonistů TLR může podporovat navození tolerance. Například opakované podávání QbG 10 (agonisty TLR-9) dokáže aktivovat imunitní systém podobně, jako to činí roztoči domácího prachu u pacientů senzibilizovaných na tyto roztoče.
- Někteří agonisté TLR, jako např. AZD8848, sdílejí společné strukturní rysy s genomickým materiálem virů RNA. Opakované podávání těchto typů agonistů TLR napodobuje stimulaci hostitelského imunitního systému podobnou virové stimulaci. Pojetí hygienické hypotézy může vysvětlit navození tolerance těmito prostředky.
- AIT zaměřená na TLR je slibná u pacientů s alergickou rýmou, zatímco v případě jejího použití u astmatu, hmyzího bodnutí a potravinové alergie je třeba k získání průkazných výsledků uskutečnit další studie.
- AIT založenou na TLR lze použít u dětí starších šesti let a u dospělých.
- Příznivý účinek AIT založené na TLR přetrvává po přerušení léčby a také brání rozvoji nové senzibilizace.

je však velmi dlouhá [13]. Někteří agonisté TLR vlastně napodobují konzervované části alergenů. Například roztoči domácího prachu sdílejí určité strukturní podobnosti s endotoxiny a jednovláknovými RNA a díky tomu podporují zánět dýchacích cest také aktivací TLR-4 a TLR-9 [16,17,18[•]]. V samostatných přípravcích hrají TLR současně roli alergenu i adjuvantního prostředku. V tomto přehledovém článku se věnujeme aktuálnímu stavu vývoje léčby cílené na TLR v léčbě alergických onemocnění [18[•]].

STRUKTURA A FUNKCE TOLL-LIKE RECEPTORŮ

TLR patří do rodiny receptorů rozpoznávajících patogenní vzory (pattern recognition receptors, PRR), které jsou vnímavé k evolučně vysoce konzervovaným mikrobiálním vzorům [19]. TLR jsou integrální membránové glykoproteiny 1. typu. Mají extracelulární N-terminální doménu, která obsahuje přibližně 16–28 repetitivních bohatých na leucin, a intracelulární C-terminální část, nazývanou Toll/IL-1 receptorová (TIR) doména [20]. Pomocí krystalografie s vysokým rozlišením bylo zjištěno, že monomer TLR má tvar podkovy [21]. Po vazbě ligandu se extracelulární doména přiblíží intracelulární TIR doméně a následně spustí aktivaci signální dráhy TLR [22].

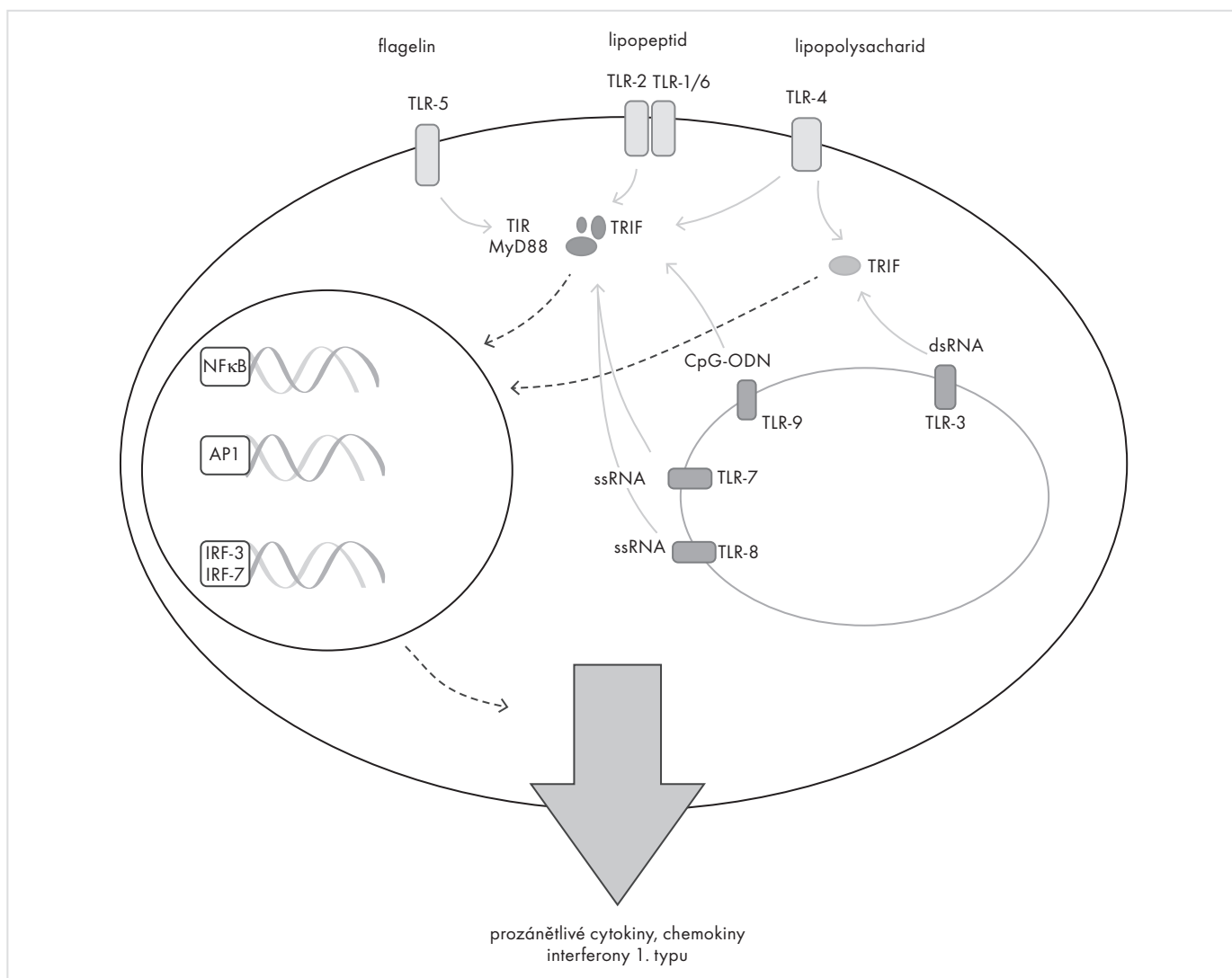
Intracelulární signalizace TLR mobilizuje různé adaptorní molekuly, včetně adaptorového proteinu TIRAP (TIR domain-containing adaptor protein), TRIF (TIRAP-inducing interferon β), TRAM (TRIF-related adaptor molecule)

a MyD88 (myeloid differentiation primary response protein 88). Signální dráhy všech TLR nalezených v lidských tkáních jsou znázorněny na obrázku 1. Všechny TLR kromě TLR-3 využívají signální dráhu závislou na MyD88 buď přímo, nebo prostřednictvím TIRAP [23–25]. Signální dráha závislá na MyD88 nakonec vede k nukleární translokaci aktivovaného proteinu 1 a nukleárního faktoru κ B (NF κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [23]. TLR-3 a TLR-4 aktivuje TRIF buď přímo, nebo prostřednictvím TRAM [26,27]. Signální dráha závislá na TRIF vede nakonec k fosforylaci a nukleární translokaci transkripčního faktoru IRF-3 (interferon-regulatory factor 3) a k aktivaci transkripčního faktoru NF κ B nezávislé na MyD88 [26].

TLR fungují jako senzory obou typů nebezpečných vzorů – endogenních, uvolňovaných při poškození tkáně [28,29], i exogenních, vysoce konzervovaných struktur exprimovaných invazivními patogeny [8] i neškodnými alergeny [16,17]. TLR jsou exprimovány buňkami přirozené imunity i „strážnými“ buňkami lokalizovanými na epitelových površích kůže, dýchacích cest a sliznice trávicího ústrojí [16,30–34]. U člověka bylo zatím popsáno 11 členů rodiny TLR. TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-10 a TLR-11 jsou exprimovány na povrchu buněk [23,24,27], zatímco TLR-3, TLR-7, TLR-8 a TLR-9 jsou exprimovány v endosomálních kompartmentech [25,26]. Vnější TLR rozpoznávají konzervované struktury lokalizované v buněčné stěně různých patogenů [21] a endosomální TLR rozpoznávají genomický materiál invazivních patogenů [26].

TLR-2 tvoří komplexy s TLR-1 nebo TLR-6 a ty rozpoznávají triacylované, resp. diacylované lipopeptidy [21,23]. Bylo prokázáno, že CD14 napomáhá rozpoznávání ligandů pomocí heterodimerů TLR-2 [35]. CD14 a MD2 usnadňují také rozpoznávání ligandů TLR-4. CD14 je receptor pro lipopolysacharid a pro endotoxiny produkované gramnegativními bakteriemi, které rozpoznává TLR-4 [27,36]. TLR-5 – jiný povrchový TLR – rozpoznává flagelin a spouští signální kaskádu závislou na MyD88 [24,37]. TLR-3 je vázán na endosomální membrány a rozpoznává molekuly dvouvláknové RNA přes N-terminální repetitivní motivy bohaté na leucin [26,38]. TLR-7 a TLR-8 jsou dva blízcí členové rodiny TLR; oba jsou navázány na endosomální membrány a rozpoznávají molekuly jednovláknové virové RNA. Geny, které je kódují, jsou lokalizovány na chromosomu Xp [25,39]. TLR-9 je intracelulární TLR vázaný na membránu. Rozpoznává motivy bakteriální DNA bohaté na nemetylované sekvence nukleotidů cytosinu a guaninu (cytosine-guanine-oligodeoxynucleotide, CpG-ODN). Zatímco u invazivních patogenů jsou motivy CpG časté, u savců jsou díky metylaci sekvencí DNA nalézány vzácně [40].

Je zajímavé, že exprese a funkce TLR mohou obměňovat spouštěče alergické odpovědi dýchacích cest, jako jsou virové infekce [41], alergeny zevního prostředí [42–44] a látky znečišťující ovzduší [45]. Navíc pyly ambrozie [33] a roztočů domácího prachu [16,17] sdílejí konzervované struktury, které jsou rozpoznávány TLR. Proto aplikace agonistů TLR jako adjuvantních prostředků alergenových vakcín synergicky zvyšuje imunogenitu a účinnost AIT. Také se nabízí možnost použít selektivní agonisty TLR jako alergenové vakcíny [12–15].



OBRÁZEK 1. Aktivace signální kaskády extracelulárních a intracelulárních Toll-like receptorů (TLR) je zprostředkována převážně dráhou MyD88 nebo dráhou závislou na TRIF. Výsledkem obou je translokace transkripčních faktorů, např. NFκB, do jádra a následná transkripce genů zvyšujících imunitní odpověď.

IFN – interferon; NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – nukleární faktor κB; TRIF – TIRAP-inducing interferon

ADJUVANTNÍ PROSTŘEDKY VAKCÍN

Monofosforyl-lipid A

Monofosforyl-lipid (MPL) – agonista TLR-4 – byl úspěšně použit v alergenové vakcíně Pollinex® Quattro [46] a ve vakcíně „Polymite“ [47]. První z nich obsahuje pylový extrakt s MPL a druhá extrakt z roztočů s MPL. V klinických studiích byla zatím zkoumána účinnost a bezpečnost pouze u vakcíny Pollinex® Quattro [46,48–55]. Tato vakcína se skládá z L-tyrosinu modifikovaného glutaraldehydem adsorbovaného na pylové alergeny a z MPL. Dostupné jsou též přípravky obsahující pyly trav, stromů a květin. V léčbě pacientů s alergickou rýmou a astmatem, kteří jsou senzibilizováni na pylové alergeny, byla prokázána účinnost a bezpečnost sublinguálně i subkutánně podávané vakcíny Pollinex® Quattro [46,48–55]. Oba způsoby podávání vykazují podobnou účinnost, ale sublinguální podávání je pohodlnější a umožňuje podávání až 15krát vyšších dávek MPL v porovnání se subkutánní injekční imunoterapií [48]. Je zajímavé, že u dětí starších šesti let byla prokázána

podobná bezpečnost a účinnost vakcíny Pollinex® Quattro jako u dospělých pacientů [51]. Typický léčebný protokol injekční imunoterapie vakcínou Pollinex® Quattro spočívá v předsezonní ultrakrátké kúře čtyřmi injekcemi ve stoupajících dávkách – 300, 800, 1 000 a 2 000 standardních jednotek (standard unit, SU) na 1 ml. Uplatnění tohoto léčebného schématu tři roky po sobě vede ke zmírnění nosních příznaků, ke zvýšení objemu usilovného výdechu za první sekundu (forced expiratory volume in 1 s, FEV₁) a ke zmenšení průměru pupenu při kožním „prick“ testu [2,48,49,53]. Ukazuje se, že ještě pět let po ukončení předsezonní injekční imunoterapie pozorují pacienti ústup příznaků a menší potřebu úlevové léčby [49,56]. Použití vakcíny Pollinex® Quattro brání také rozvoji nových senzibilizací [49]. Patel a spol. [57] nedávno provedli klinickou studii fáze IIb zaměřenou na zjištění účinnosti čtyř injekcí obsahujících krátký protein ambrozie adsorbovaný na L-tyrosin a MPL, podávaných jednou týdně ve stoupajících dávkách, u 228 pacientů s alergickou rýmou senzibilizovaných na ambrozii. Potvrdili zmírnění nosních příznaků při testování v expoziční kabině

tří týdny po skončení léčby [57]. Mechanismem účinku vakcíny Pollinex® Quattro je zvýšení odpovědi Th1 a Treg spolu s přesmykem tvorby protilátek z IgE na blokuující IgG [50,51].

Konjugát imunostimulační sekvence TLR-9-I s alergenem

Imunostimulační sekvence 1018 – agonista TLR-9 – byla zkoumána ve spojení s alergenem ambrozie Amb a 1 (AIC – Amb a 1 immunostimulatory conjugate; Dynavax®). Přestože výsledky počáteční studie používající AIC v AIT pacientů s alergickou rýmou a astmatem nebyly významné, následující studie uváděly slibné výsledky. Typický protokol léčby pomocí AIC zahrnuje předsezonní subkutánní injekční imunoterapii stoupajícími dávkami 0,03, 0,06, 0,3, 1,2, 3, 6 a 12 SU/ml podanými během šesti týdnů. Tulic a spol. [58] v úvodní studii nezjistili v prvním roce během sezony ambrozie žádné zlepšení výsledných klinických ukazatelů, avšak Creticos a spol. [59] v následující studii našli v prvním roce imunoterapie významné zmírnění nosních příznaků. Obě uvedené studie potvrdily, že imunoterapie pomocí AIC zmírňuje nosní a hrudní příznaky ve vztahu k sezonně ambrozie v následujícím roce. Mechanismus AIT s použitím AIC zahrnuje podporu imunitní odpovědi směrem k Th1 a Treg. Navíc AIC vede k přesmyku tvorby protilátek od IgE k blokujícím protilátkám IgG [58]. V prvním roce injekční imunoterapie s AIC může dojít k přechodnému vzestupu koncentrace IgE [59]. Klinický účinek AIC se u pacientů s alergickou rýmou a astmatem projevuje až po určité době.

QbG10

QbG10 je částice podobná viru, odvozená od bakteriofágu, spojená s motivem CpG, a je agonistou TLR-9. Senti a spol. [60] v zajímavé studii prokázali, že desetitýdenní subkutánní podávání injekcí 300 µg QbG10 společně s extrakty roztočů domácího prachu vedlo k téměř úplnému vymizení nosních a spojivkových příznaků během injekční imunoterapie i během následujících 38 měsíců po ukončení aplikace. Podávání injekcí QbG10 vedlo též ke zmenšení průměru pupenu při kožním „prick“ testu a k přesmyku tvorby protilátek od IgE k blokujícím protilátkám IgG. Během podávání injekcí byl však zaznamenán přechodný vzestup koncentrace IgE [60].

INJEKČNÍ IMUNOTERAPIE SAMOTNÝMI AGONISTY TOLL-LIKE RECEPTORŮ

QbG10

Přípravek CYT003-QbG10 ve formě nanočástice podobné viru byl použit k léčbě pacientů s alergickou rýmou senzibilizovaných na roztoče domácího prachu [61]. Subkutánní injekce CYT003-QbG10 snižuje u pacientů s alergickou rýmou skóre symptomů a zároveň potřebu medikace [61]. Léčba pomocí CYT003-QbG10 také zvyšuje kvalitu života pacientů s alergickou rýmou [61]. Klasický protokol léčby se skládá ze šesti dávek podávaných injekčně v týdenních intervalech, přičemž každá dávka obsahuje 1 mg CYT003-QbG10 [61]. Beeh a spol. [62] nedávno prokázali, že sedm injekcí CYT003-QbG10 podávaných jednou týdně pacientům s astmatem, kteří byli senzibilizováni na roztoče domácího prachu a přestali užívat inhalační kortikosteroidy, vedlo

k významnému zmírnění nosních příznaků, zvýšení FEV₁ i zlepšení kontroly astmatu. Je zajímavé, jak poprvé ukázala zmíněná studie [62], že podáváním CYT003-QbG10 je možné kontrolovat astma bez použití inhalačních kortikosteroidů, což připravilo cestu pro budoucí uplatnění agonistů TLR v léčbě pacientů s astmatem.

INTRANAZÁLNÍ PŘÍPRAVKY SAMOTNÝCH AGONISTŮ TOLL-LIKE RECEPTORŮ

CRX-675

CRX675 – vodný roztok MPL – byl v AIT použit jako samotný intranazální přípravek. Casale a spol. [12] ukázali, že dávka 100 µg CRX675 je při intranazálním podávání po dobu 14 dnů dobře snášena a bezpečná. Zjistili, že intranazální podávání CRX675 před sezonou ambrozie zmírňuje nosní příznaky, ale neovlivňuje výsledky nosního provokačního testu alergenem [12].

AZD8848

AZD8848 – agonista TLR-7 – byl testován u pacientů se sezonní alergickou rýmou [13]. Greiff a Cervin [13] ukázali, že intranazální podávání 30–60 µg AZD8848 jednou týdně po dobu pěti týdnů významně zmírňuje nosní příznaky. Podávání alespoň 30 µg AZD8848 je dostatečné pro zvýšení tvorby interferonů 1. typu a následnou aktivaci zánětlivé kaskády. Greiff a Cervin [13] zaznamenali po podání AZD8848 přechodné chřipkové příznaky, které přisuzují vzestupu tvorby IL-1Ra. Intranazální podávání AZD8848 snižovalo tryptázu produkovanou žírnými buňkami i α₂-makroglobulin v nosní laváži odebrané po provokaci alergenem; podle toho lze usuzovat, že mechanismem úlevy od nosních příznaků pomocí AZD8848 je ovlivnění exsudace plazmy a aktivity žírných buněk [13].

VTX-1463

VTX-1463 – nový agonista TLR-8 – byl zaveden do AIT u pacientů s alergickou rýmou. Jeho hodnocení teprve probíhá a publikovaných údajů o jeho klinické účinnosti je zatím málo. Horak a spol. [63] uvádějí, že podávání pěti dávek VTX-1463 jednou týdně je dobře snášeno a u pacientů s alergickou rýmou významně zmírňuje nosní příznaky [64].

1018 ISS

1018 ISS je syntetický oligonukleotid obsahující motivy CpG, které aktivují kaskádu TLR-9. Gauvreau a spol. [15] ukázali, že nebulizační podávání 36 mg 1018 ISS jedenkrát týdně po dobu čtyř týdnů neovlivňuje významně u pacientů s astmatem ani FEV₁, ani respirační příznaky. Studie na zvířatech s použitím 1018 ISS naopak přinesly slibné výsledky, což může podpořit další výzkum.

ZÁVĚR

Alergenová imunoterapie ovlivňující TLR byla dosud zkoumána u předsezonní alergické rinokonjunktivitidy a v menší míře u astmatu. Všeobecně je AIT používající TLR bezpečná a účinně zmírňuje nosní příznaky pacientů s alergickou rýmou. Co se týče astmatu, je výsledků méně a nejsou jednoznačné. Zajímavé jsou nedávno provedené studie

na zvířatech, které naznačují užitečnost agonistů TLR také v imunoterapii potravinové alergie. Srivastava a spol. [10**] použili v myším modelu alergie na arašídů perorální AIT obsahující arašídů a motivy CpG ve formě nanočástic. Zjistili, že čtyřtýdenní perorální imunoterapie chrání myši před anafylaxi vyprovokovanou arašídů. Tyto nadějně nálezy jsou předzvěstí toho, že agonisté TLR by mohly být součástí budoucích protokolů perorální a sublinguální imunoterapie pro pacienty s potravinovou alergií.

Prohlášení

K vypracování tohoto článku nebyla využita žádná pomoc v písemné podobě. Obrázky vytvořila Z. Aryanová bez cizí pomoci. Autoři děkují Robertu Bushovi a Giovannimu Passalacquaovi za editaci této sekce.

Finanční podpora a sponzorství

Žádné.

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- významné,
 - mimořádně významné.
1. Aryan Z, Compalati E, Canonica GW, et al. Allergen-specific immunotherapy in asthmatic children: from the basis to clinical applications. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12:639–659.
 2. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69:854–867.
 3. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: Oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:318–323.
 4. Möbs C, Müller J, Rudzio A, et al. Decline of Ves v 5-specific blocking capacity in wasp venom-allergic patients after stopping allergen immunotherapy. *Allergy* 2015; 70:715–719.
 5. Akdis CA, Akdis M. Advances in allergen immunotherapy: aiming for complete tolerance to allergens. *Sci Transl Med* 2015; 7:280s6–286s.
 6. Gabler M, Scheibelhofer S, Kern K, et al. Immunization with a low-dose replication DNA vaccine encoding P1 p5 effectively prevents allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:734–741.
 7. Aryan Z, Holgate ST, Radzioch D, et al. A new era of targeting the ancient gatekeepers of the immune system: toll-like agonists in the treatment of allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164:46–63.
 8. Hedayat M, Netea MG, Rezaei N. Targeting of Toll-like receptors: a decade of progress in combating infectious diseases. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:702–712.
 9. Hedayat M, Takeda K, Rezaei N. Prophylactic and therapeutic implications of toll-like receptor ligands. *Med Res Rev* 2012; 32:294–325.
 10. Srivastava KD, Siefert A, Fahmy T, et al. Investigation of peanut oral immunotherapy using CpG/peanut-nanoparticles in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:AB235.
 - Studie ukázala, že AIT může být užitečná při alergii na arašídů.
 11. Gamazo C, Gastaminza G, Ferrer M, et al. Nanoparticle based-immunotherapy against allergy. *Immunotherapy* 2014; 6:885–897.
 12. Casale TB, Kessler J, Romero FA. Safety of the intranasal toll-like receptor 4 agonist CRX-675 in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:454–456.
 13. Greiff I, Cervin A, Ahlstrom-Emanuelsson C, et al. Repeated intranasal TLR7 stimulation reduces allergen responsiveness in allergic rhinitis. *Respir Res* 2012; 13:53.
 14. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, et al. Intranasal toll-like receptor 8 agonist (VTX-1463) significantly improves symptoms of allergic rhinitis in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:AB199.
 15. Gauvreau GM, Hessel EM, Boulet LP, et al. Immunostimulatory sequences regulate interferon-inducible genes but not allergic airway responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:15–20.
 16. Hamada H, Chieppa M, Perros F, et al. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med* 2009; 15:410–416.
 17. Ryu JH, Yoo JY, Kim MJ, et al. Distinct TLR-mediated pathways regulate house dust mite-induced allergic disease in the upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:549–561.
 18. Golebski K, Luiten S, van Egmond D, et al. High degree of overlap between responses to a virus and to the house dust mite allergen in airway epithelial cells. *PLoS One* 2014; 9:e87768.
 - Práce se zabývá strukturální podobnostmi mezi alergeny a agonisty TLR.
 19. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature* 2004; 430:257–263.
 20. O'Neill LA, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:353–364.
 21. Jin MS, Kim SE, Heo JY, et al. Crystal structure of the TLR1-TLR2 heterodimer induced by binding of a tri-acylated lipopeptide. *Cell* 2007; 130:1071–1082.
 22. Carpenter S, O'Neill LA. Recent insights into the structure of Toll-like receptors and posttranslational modifications of their associated signalling proteins. *Biochem J* 2009; 422:1–10.
 23. Yang R-B, Mark MR, Gray A, et al. Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling. *Nature* 1998; 395:284–288.
 24. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001; 410:1099–1103.
 25. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004; 303:1526–1529.
 26. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, et al. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001; 413:732–738.
 27. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat Immunol* 2003; 4:1144–1150.
 28. Pone EJ, Lou Z, Lam T, et al. B cell TLR1/2, TLR4, TLR7 and TLR9 interact in induction of class switch DNA recombination: modulation by BCR and CD40, and relevance to T-independent antibody responses. *Autoimmunity* 2015; 48:1–12.
 29. Zhuang H, Han S, Xu Y, et al. Toll-like receptor 7-stimulated tumor necrosis factor causes bone marrow damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2014; 66:140–151.
 30. Nguyen KD, Vanichsarn C, Nadeau KC. Impaired IL-10-dependent induction of tolerogenic dendritic cells by CD4+CD25hiCD127lo/- natural regulatory T cells in human allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:823–833.
 31. Weigt H, Muhlradt PF, Emmendorffer A, et al. Synthetic mycoplasma-derived lipopeptide MALP-2 induces maturation and function of dendritic cells. *Immunobiology* 2003; 207:223–233.
 32. Tulic MK, Fiset PO, Manoukian JJ, et al. Role of toll-like receptor 4 in protection by bacterial lipopolysaccharide in the nasal mucosa of atopic children but not adults. *Lancet* 2004; 363:1689–1697.
 33. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:520–528.
 34. Sanati G, Aryan Z, Barbadi M, Rezaei N. Innate lymphoid cells are pivotal actors in allergic, inflammatory and autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11:885–895.
 35. Nakata T, Yasuda M, Fujita M, et al. CD14 directly binds to triacylated lipopeptides and facilitates recognition of the lipopeptides by the receptor complex of Toll-like receptors 2 and 1 without binding to the complex. *Cell Microbiol* 2006; 8:1899–1909.
 36. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282:2085–2088.
 37. Ghose C, Verhagen JM, Chen X, et al. Toll-like receptor 5-dependent immunogenicity and protective efficacy of a recombinant fusion protein vaccine containing the nontoxic domains of Clostridium difficile toxins A and B and Salmonella enterica serovar typhimurium flagellin in a mouse model of Clostridium difficile disease. *Infect Immun* 2013; 81:2190–2196.
 38. Sahoo BR, Basu M, Swain B, et al. Structural insights of rohu TLR3, its binding site analysis with fish reovirus dsRNA, poly I:C and zebrafish TRIF. *Int J Biol Macromol* 2012; 51:531–543.
 39. Tesse R, Pandey RC, Kabesch M. Genetic variations in toll-like receptor pathway genes influence asthma and atopy. *Allergy* 2011; 66:307–316.
 40. Heeg K, Dalpke A, Peter M, et al. Structural requirements for uptake and recognition of CpG oligonucleotides. *Int J Med Microbiol* 2008; 298:33–38.
 41. Groskreutz DJ, Monick MM, Powers LS, et al. Respiratory syncytial virus induces TLR3 protein and protein kinase R, leading to increased

- double-stranded RNA responsiveness in airway epithelial cells. *J Immunol* 2006; 176:1733-1740.
42. Wilson RH, Maruoka S, Whitehead GS, et al. The Toll-like receptor 5 ligand flagellin promotes asthma by priming allergic responses to indoor allergens. *Nat Med* 2012; 18:1705-1710.
 43. Page K, Ledford JR, Zhou P, et al. A TLR2 agonist in German cockroach frass activates MMP-9 release and is protective against allergic inflammation in mice. *J Immunol* 2009; 183:3400-3408.
 44. Yang H, Kong X, Wei J, et al. Cockroach allergen Per a 7 down-regulates expression of Toll-like receptor 9 and IL-12 release from P815 cells through PI3K and MAPK signaling pathways. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29:561-570.
 45. Bauer RN, Diaz-Sanchez D, Jaspers I. Effects of air pollutants on innate immunity: the role of Toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:14-24.
 46. DuBuske LM, Frew AJ, Horak F, et al. Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32:239-247.
 47. Baldrick P, Richardson D, Wheeler AW. Safety evaluation of a glutaraldehyde modified tyrosine adsorbed housedust mite extract containing monophosphoryl lipid A (MPL) adjuvant: a new allergy vaccine for dust mite allergy. *Vaccine* 2001; 20:737-743.
 48. Pfaar O, Barth C, Jaschke C, et al. Sublingual allergen-specific immunotherapy adjuvanted with monophosphoryl lipid A: a phase I/IIa study. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154:336-344.
 49. Musarra A, Bignardi D, Troise C, et al. Long-lasting effect of a monophosphoryl lipid-adjuvanted immunotherapy to parietaria. A controlled field study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 42:115-119.
 50. Rosewich M, Schulze J, Eickmeier O, et al. Tolerance induction after specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A in children. *Clin Exp Immunol* 2010; 160:403-410.
 51. Rosewich M, Schulze J, Fischer von Weikersthal-Drachenberg KJ, et al. Ultra-short course immunotherapy in children and adolescents during a 3-yrs post-marketing surveillance study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:e185-e189.
 52. von Baehr V, Hermes A, von Baehr R, et al. Allergoid-specific T-cell reaction as a measure of the immunological response to specific immunotherapy (SIT) with a Th1-adjuvanted allergy vaccine. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15:234-241.
 53. Drachenberg KJ, Heinzkill M, Urban E, et al. Efficacy and tolerability of short-term specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A (MPL) for children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31:270-277.
 54. Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1198-1208.
 55. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, et al. A well tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001; 56:498-505.
 56. Scichilone N, Minaldi C, Santagata R, et al. Anti-inflammatory effects of preseasonal Th1-adjuvant vaccine to *Parietaria judaica* in asthmatics. *J Asthma Allergy* 2011; 4:19-25.
 57. Patel P, Holdich T, Fischer von Weikersthal-Drachenberg KJ, et al. Efficacy of a short course of specific immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis to ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:121-129.
 58. Tulic MK, Fiset PO, Christodoulouopoulos P, et al. Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:235-241.
 59. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006; 355:1445-1455.
 60. Senti G, Johansen P, Haug S, et al. Use of A-type CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant in allergen-specific immunotherapy in humans: a phase I/IIa clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:562-570.
 61. Klimek L, Willers J, Hammann-Haenni A, et al. Assessment of clinical efficacy of CYT003-QbG10 in patients with allergic rhinoconjunctivitis: a phase IIb study. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:1305-1312.
 62. Beeh KM, Kannies F, Wagner F, et al. The novel TLR-9 agonist QbG10 shows clinical efficacy in persistent allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:866-874.
 63. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, et al. Intranasal Toll-like receptor 8 agonist (VTX-1463) significantly improves symptoms of allergic rhinitis in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:AB199.
 64. Horak F. VTX-1463, a novel TLR8 agonist for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20:981-986.